Nemocnice Nové Město na Moravě, příspěvková organizace
Žďárská 610
592 31 Nové Město na Moravě

Pokyn náměstka LPP č. 7/2017

Diagnosticko-terapeutický protokol

KARCINOM PROSTATY

Uvedený materiál má charakter nemocničního standardu v postupu vyšetření a léčby u onkologicky nemocných. Nepředstavuje absolutní předpis, vždy vyžaduje individuální přístup u každého nemocného. Jeho překročení je možné za podmínek písemného zdůvodnění ve zdravotnické dokumentaci pacienta. Protokol je určen pro potřeby KOC Nemocnice Jihlava a spolupracujících zařízení Kooperující onkologické skupiny Vysočina a vychází ze smlouvy o spolupráci mezi nemocnicemi KV v diagnostice a léčbě onkologicky nemocných. Pokyny v něm uvedené jsou určené pro všechny lékaře KOC a KOS.

Zpracoval: MUDr. Jan Brázdil, MUDr. Martin Drábek, MUDr. Jiří Neubauer, MUDr. Šárka Stuhlová

Schválil: .....

MUDr. Dušan Mach, náměstek LPP

Datum schválení: **9.5.2017**

Účinnost: **15.5.2017**

Rozdělovník: **vedoucí zaměstnanci**

Diagnosticko-terapeutický protokol

Karcinom prostaty

C61

Komplexní onkologické centrum
Nemocnice Jihlava, přísp.org.,
Kooperující onkologická skupina Vysočina

Vypracovali:

MUDr. Jan Brázdil, MUDr. Martin Drábek, MUDr. Jiří Neubauer, MUDr. Šárka Stuhlová

1/2017

Protokol je určen pro potřeby KOC Nemocnice Jihlava a spolupracujících zařízení Kooperující onkologické skupiny Vysočina.
Pokyny v něm uvedené jsou závazné pro všechny lékaře KOC a KOS.

Komplexní onkologické centrum Nemocnice Jihlava, p.o.
Kooperující onkologická skupina Vysočina

Karcinom prostaty

1. Diagnostika

Obligatorní vyšetření:

- anamnéza
- fyzikální vyšetření vč. vyšetření per rectum
- biopsie prostaty (minimálně oktantová) pod TRUS
- transrektální ultrasonografie (TRUS)
- **zobrazovací metody**:
  - CT hrudníku, břicha a pánve – nativně a po aplikaci KL i.v. + pozitivní či negativní KL p.o., nativně od jugula po symfýzu, postkontrastní vyšetření - arteriální fáze játra-ledviny, venózní fáze od jugula po symfýzu (je možno vynechat, je-li PSA < 10 ng/ml a není plánována RT)
  - rtg plic (pokud nebylo provedeno CT hrudníku, u nepokročilých nádorů)
  - scintigrafie skeletu (je možno vynechat, je-li PSA < 10ng/ml)
- **patologie** - závěr musí obsahovat MKN kód, MKN-O kód a TNM klasifikaci, dále tyto údaje:
  - histologický typ a grade nádoru
  - počet pozitivních vzorků
  - Gleason skóre (primární a sekundární)
    po operaci musí závěr obsahovat:
  - extrakapsulární šíření - NE/ANO - kde
  - postižení semenných váčků - ANO/NE/nejsou přítomny
  - resekční linie - negativní/pozitivní
  - vaskulární invaze
  - perineurální šíření
  - lymfatické uzliny - nepřítomny/přítomny (postižené/vyšetřené)
- **laboratorní vyšetření**:
  - PSA (celkový, poměr volný PSA/vázaný PSA, v intervalu 3,5-20 ng/ml)
  - krevní obraz, biochemie, vč. jaterních testů a renálních funkcí
- ostatní doplňková vyšetření:
  stanovení výkonnostního stavu dle WHO

Fakultativní vyšetření:

- PSA velocity, PSA denzity (při hraniční hladině PSA)
- MR prostaty/pánve (vždy zvážit při podezření na T3-4)
- cystoskopie
- malá kolonoskopie
- CEUS jater (diff. dg. nejasných lézí)

2. TNM klasifikace (7. verze)

Klinická TNM klasifikace:

Tx primární nádor nelze posoudit

Karcinom prostaty

T0 žádné známky primárního nádoru
T1 náhodný nález nádor klinicky nezjistitelný, jen mikroskopicky
T1a ≤ 5% resekátu
T1b > 5% resekátu
T1c punkční biopsie
T2 ohraničený na žlázu, klinicky nebo makroskopicky patrný
T2a ≤ 1/2 laloku
T2b > 1/2 laloku
T2c oba laloky
T3 nádor se šíří mimo pouzdro
T3a extrakapsulární šíření (jedno- nebo oboustranné)
T3b postižení semenných váčků
T4 fixace k okolním strukturám (mimo semenné váčky)
T4a nádor infiltruje některé následující struktury:
hrdlo měchýře, zevní sfinkter, rektum
T4b nádor infiltruje m. levator a/nebo je fixován ke stěně pánevní

Nx regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0 bez metastáz v regionálních mízních uzlinách
N1 metastázy v regionální uzlině (uzlinách)

Mx přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0 žádné vzdálené metastázy
M1 vzdálené metastázy
1a neregionální LU
1b skelet
1c ostatní lokalizace s nebo bez skeletálních metastáz

Patologická pTNM klasifikace:

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M. Výjimka: pTNM nemá pT1 klasifikaci. Mikroskopická invaze do hrdla měchýře se klasifikuje jako pT3a. Pozitivní resekční okraje se označují jako R1.

Rozdělení do stádií:

Stádium I	T1a, T2a	N0	M0
Stádium II	T2b, T2c	N0	M0
Stádium III	T3	N0	M0
Stádium IV	T4	N0	M0
	každé T	N1	M0
	každé T	každé N	M1

3. Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2016)

Neinvazivní karcinomy

- High-grade prostatická intraepiteliální neoplasie (high hrade PIN)
- Intraduktální karcinom

Invazivní karcinomy

- Acinární adenokarcinom a jeho varianty:
  - Atrofická varianta
  - Pseudohyperplastická varianta
  - Mikrocystická varianta
  - Foamy gland variant
  - Mucinózní varianta
  - Varianta s buňkami typu pečetního prstene
  - Pleomorfní obrovskobuněčná varianta
  - Sarkomatoidní varianta
- Duktální adenokarcinom
- Uroteliální karcinom
- Adenoskvamózní karcinom
- Dlaždicobuněčný karcinom
- Bazocelulární karcinom
- Neuroendokrinní karcinomy

Histopatologický grading

GX stupeň diferenciace nelze posoudit
G1 dobře diferencovaný, lehká anaplazie (GS 5-6)
G2 středně diferencovaný, střední anaplazie (GS 7)
G3-4 málo diferencovaný až nediferencovaný, význačná anaplazie (GS 8-10)

Gleason score - GS

4. Prognostické faktory

- hladina PSA
- Gleasonovo skóre (GS)
- klinické stádium (kategorie T)

Rizikové skupiny (riziko relapsu) podle d´Amica (JAMA, 1998) aj.:

Onemocnění	TNM		PSA		GS
Lokalizované					
Nízké riziko	T1-2a	a	≤10	a	≤6
Střední riziko	T2b	a/nebo	10-20	a/nebo	7
Vysoké riziko	T2c	nebo	>20	nebo	8-10
Lokálně pokročilé					
Velmi vysoké riziko	T3a,b, T4a,b a/nebo N1				
Metastatické	M1				

Při vyšším počtu rizikových faktorů může být pacient posunut do vyšší rizikové skupiny. Pro přesnější odhad patologického stádia (pravděpodobnost šíření přes pouzdro, postižení semenných váčků a postižení uzlin) lze používat Partinovy nomogramy.

Pro rychlý odhad postižení lymfatických uzlin lze použít **Roachovy formule** (a pro zvážení event.radioterapie pánevních uzlin při pravděpodobnosti postižení >15-25%) :
N+ = 2/3 PSA + (GS – 6) x 10

Vzorec pro výpočet postižení semenných váčků (cílový objem by měl zahrnovat sem.váčky při pravděpodobnosti >15%):
SV+ = PSA + (Gleason – 6) x 10

5. Strategie a taktika léčby podle rizikových skupin

Primární léčba:

*a) **Pravděpodobnost přežití < 5 let (jakékoli stádium):***

Vyčkávací postup s výjimkou rizikových případů. Za rizikové se považují: stádium T3,4 a Gleason score 8-10. V těchto případech zvážit hormonální léčbu a/nebo RT.

b) Nízké riziko:

Očekávané přežití < 10 let:
- vyčkávací přístup nebo
- RT samostatná

Očekávané přežití > 10 let:
- vyčkávací přístup nebo
- radikální prostatektomie nebo
- RT samostatná

c) Střední riziko:

Očekávané přežití < 10 let:

- vyčkávací přístup
- RT samostatná
- radikální prostatektomie

Očekávané přežití > 10 let:

- radikální prostatektomie
- 3 měsíční neoadjuvantní ADT (androgen deprivační terapie) + ADT/RT s eskalací dávky, ADT v celkové délce 6 měsíců

d) Vysoké riziko:

- 6 měsíční neoadjuvantní ADT + konkomitantní ADT/RT (+- pánevní uzliny), adjuvantní ADT minim.18 měsíců (ev. až 3 roky)
- radikální prostatektomie +- pánevní lymfadenektomie u vybraných případů

e) Velmi vysoké riziko:

- 6 měsíční neoadjuvantní ADT + konkomitantní ADT/RT (vč. pánevních uzlin) + adjuvantní ADT minim.18 měsíců (ev. až 3 roky)
- ADT u pacientů nevhodných ke kurativní léčbě jako paliace symptomů u lokálně pokročilého onemocnění (cT3-4) s vyšší hodnotou PSA (≥ 50 µg/l) a PSA-DT < 12 měsíců.
- radikální prostatektomie + pánevní lymfadenektomie u vybraných případů (mladý pacient, T3a, GS <= 8)

f) *Metastatické onemocnění:*

- ADT - monoterapie – LHRH antagonista/agonisté nebo orchiektomie
- chemohormonoterapie (LHRH antagonista/agonista + docetaxel bez prednisonu). Doporučení vychází z NCCN guidelines a prezentovaných studií. Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časné progrese definovaným jako přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel (bez prednisonu). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label!
- ADT časná nebo odložená, kontinuální nebo intermitentní

<u>Adjuvantní léčba po radikální prostatektomii</u>

Pozitivní okraje, postižení sem.váčků, invaze přes pouzdro ⇨ pooperační RT (viz dále)
Postižení uzlin ⇨ poop.RT+ADT (viz dále)

Je možno zahájit léčbu okamžitě nebo zvolit vyčkávací postup a terapii zahájit až při známkách progrese (vzestup PSA > 0,2 ug/l, optimálně před zvýšením > 0,5 ug/l).

Terapie recidiv

Postup závisí na předcházející léčbě:

- ***Po radikální prostatektomii:***
  - PSA neklesne do 8 týdnů k nulové hodnotě (tj. pod 0,2 ng/ml)
  - detekovatelná PSA vykazující růst při 2 po sobě jdoucích měřeních (i při hodnotě < 0,2 ng/ml).

Postup: přešetření, dále

1. Pozitivní okraje nebo negativní okraje, žádné metastázy, PSA < 1,5 ng/ml):
   ⇨ RT kurativní +- ADT
2. Postižení uzlin:
   ⇨ ADT +- RT (prostata+pánevní uzliny)
3. Zjištěny vzdálené metastázy:
   ⇨ ADT

- ***Po RT:***
  - Růst PSA (opakovaný vzestup ve 3 po sobě jdoucích odběrech - definice ASTRO, nověji vzestup o 2 ng/ml oproti nadiru - definice Phoenix, 2006)
  - Suspektní nález per rectum

Postup: přešetření, dále

1. Žádné metastázy, původní klasifikace T1,2, N0, PSA < 10 ng/ml, pravděpodobnost přežití > 10 let)
   ⇨ radikální prostatektomie (výjimečně)
2. Zjištěny metastázy
   ⇨ ADT (viz hormonální léčba) nebo sledování

6. Modality léčby

Vyčkávací přístup („watchful waiting“)

Je možno zvolit u asymptomatických nemocných bez rizikových faktorů (rizikové faktory: T3,4, Gleason score 8-10, PSA > 10) s očekávanou dobou přežití < 10 let či se závažnými komorbiditami. Pacienti jsou vyšetřováni v intervalu 3 měsíce (PSA) a 6 měsíců (klinicky). U pacientů s pravděpodobností přežití < 10 let jsou možné i delší intervaly.

Aktivní sledování („active surveillance“)

Lze zvolit u pacientů s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 μg/l), nízkým GS (GS = 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky). Aktivní sledování zahrnuje kromě odběrů PSA a klinického vyšetření i doporučení k pravidelným rebiopsiím. V případě zjištěné progrese se přechází k aktivní léčbě. Za progresi se považuje: progrese GS při rebiopsii či zdvojnásobení PSA za méně než 3 roky či při známkách lokální progrese.

Chirurgická léčba

Radikální prostatektomie je indikována u všech pacientů s lokalizovaným karcinomem bez postižení LU a vzdálených metastáz s předpokládanou dobou přežití > 10 roků bez významnějších komorbidit. Zpravidla se neprovádí při hladině PSA > 20 ng/ml (nejde ale o absolutní kontraindikaci). Kurativní chirurgickou léčbou je radikální retropubická prostatektomie, laparoskopická radikální prostatektomie nebo roboticky asistovaná radikální prostatektomie. V indikovaných případech je součástí výkonu lymfadenektomie.
Operační léčbu provádějí urologická oddělení Nemocnice Jihlava, Nemocnice Nové Město na Moravě, Nemocnice Třebíč a Nemocnice Havlíčkův Brod.
Paliativní chirurgickou léčbou je oboustranná orchiektomie v rámci androgen deprivační terapie (ADT).

Radioterapie

Indikace, objemy, dávky, frakcionace

Možnosti RT:

- Kurativní radioterapie
  - samotné prostaty
  - prostaty a semenných váčků
  - prostaty a spádových uzlin
- Pooperační RT
- Paliativní RT

- **Radikální ozáření prostaty samotné**

  Indikace: nízké riziko
  Technika: 3D-CRT, IMRT
  CTV: prostata
  Dávka: 3D-CRT: 72 – 74 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
  alternativní schéma pro starší pac.:
  62,5 Gy, denní frakcionace 2,5 Gy, 25 fr. (ekv. 72 Gy)
  IMRT: 74 – 76 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy

- **Radikální ozáření prostaty + baze semenných váčků**

  Indikace: střední riziko
  Technika: IMRT/VMAT (preferovaná technika):
  CTV1: prostata a baze semenných váčků
  Dávka: 64,0 – 66,0 Gy, denní frakce 1,65 Gy
  CTV2: prostata
  Dávka: 78 (– 80) Gy, denní frakcionace 2,0 Gy (SIB)

  Technika: 3D-CRT
  CTV1: prostata a baze semenných váčků
  Dávka: 56,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
  CTV2: prostata
  Dávka: 18,0 – 20,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy

Celková dávka na prostatu:74 – 76 Gy

- **Radikální ozáření prostaty, semenných váčků a pánevních uzlin**

  Indikace: vysoké a velmi vysoké riziko
  Technika: 3D-CRT
  CTV1: prostat, semenné váčky a pánevní uzliny
  Dávka: 45,0 – 50,4 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
  CTV2: prostata a baze semenných váčků
  Dávka: 24,0 – 29,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
  Celková dávka na prostatu: 70 – 74 Gy

  Technika: IMRT (2 fáze)
  CTV1: prostat, semenné váčky a pánevní uzliny
  Dávka: 44,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
  CTV2: prostata a baze semenných váčků
  Dávka: 26,0 – 30,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
  Celková dávka na prostatu: 72 – 76 Gy

  Technika: IMRT se SIB (simultánní integrovaný boost)
  CTV1: prostat, semenné váčky a pánevní uzliny
  Dávka: 56,0 Gy, denní frakcionace 1,4 Gy
  CTV2: prostata a baze semenných váčků
  Dávka: 78,0 (– 80,0) Gy, denní frakcionace 2,0 Gy

Při vysokém věku, přítomnosti interkurentních chorob a horší toleranci je možno celkovou dávku snížit.

- **Radikální ozáření lůžka prostaty**

  Technika: IMRT,3D-CRT
  Indikace: lokální recidiva po RAPE
  CTV: lůžko prostaty
  Dávka: 68 – 70 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy

- **Pooperační ozáření lůžka prostaty a pánevních uzlin**

  Technika: 3D-CRT, IMRT 2 fáze
  Indikace: pT3a,b a pT4, pN+
  CTV1: lůžko prostaty a pánevní uzliny
  Dávka: 45,0 – 50,4 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
  CTV2: lůžko prostaty (event. anatomická oblast baze sem.váčků)
  Dávka: 16,0 – 20,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
  Celková dávka na prostatu: max. 65,0 – 66,0 Gy

- **Paliativní RT**

Nejčastější indikace: metastázy skeletu, hematurie, blokáda uzlin. Technika a celková dávka a frakcionace individuální, podle rozsahu, celkového stavu apod.

- **Ozáření prsních žláz**

Indikace: algický syndrom při hormonální léčbě nebo preventivně při plánovaném podání estrogenů. Dávka 5x3,0 Gy elektronovým svazkem 6 nebo 9 MeV 3xtýdně.

Radioterapie - technika

Poloha pacienta: na zádech s fixovanými dolními končetinami. Před plánováním a před každou frakci musí mít pac. vyprázdněné rektum a naplněný močový měchýř. CT skeny **s kontrastem** po 3 mm (prostata a semenné váčky), po 5 mm (celá pánev). U nízkého a středního rizika vhodná před zahájením RT implantace Au zrn do prostaty (10 dní před plánováním léčby).

Technika:
- 4 konvergentní pole (Odrážkova technika)
- 4 pole (box technika)
- IMRT
- VMAT
- 2 protilehlá pole (pacienti s endoprotézou)

Zdroj: lineární urychlovač, energie fotony 18 MV
Kritické orgány: rektum, močový měchýř, bulbus penis, hlavice femorů, tenké kličky.
Histogram dávka-objem se zhotovuje pro výše uvedené orgány.
Během ozařování kontroly polohy pacienta (portálové snímky, CB-CT)

Kurativní léčbu zářením zajišťuje KOC Nemocnice Jihlava, paliativní Oddělení radiační onkologie Nemocnice Havlíčkův Brod.

Hormonální léčba (ADT)

Preparáty hormonální léčby

- LH-RH analoga (goserelin, leuprolin)
- LH-RH antagonisté (degarelix)
  (LHRH anatagonisty preferovat u kardiaků, u pac. se symptomat.kostními meta)
- Antiandrogeny
  - steroidní (cyproteron acetát)
  - nesteroidní (flutamid, nilutamid, bicalutamid)

- **Androgenní deprivační terapie (ADT) 5-8 měsíců (neoadjuvantní 3 nebo 6 měsíců + konkomitantní s RT 2 měsíce)**

Indikace:
- 3 měsíce: střední riziko,
- 6 měsíců: vysoké (T3a) a velmi vysoké riziko, individuálně u objemných nádorů (T2c)

Postup: nasadit LH-RH analog/antagonistu ihned po stanovení dg. (+antiandrogen týden před zahájením LH-RH na 2-3 týdny).
Po 3 resp. 6 měsících zhodnotit odpověď, následuje kurativní radioterapie
ADT se ponechá po celou dobu RT a dále 1-2 měsíce po skončení RT

- **Adjuvantní ADT (1,5-3 roky)**

Indikace:
- po radikální prostatektomii při zjištění pN1, zvážit u pozitivních okrajů, pT3-4, G8-10
- po RT u vysokého a velmi vysokého rizika T3b,T4, G8-10, N1

Postup:
- LH-RH analog/antagonista po dobu 18 měs., dále pravidelně sledovat

Pac. s velmi vysokým rizikem pokračují po neoadjuvanci v adjuvantním podávání LH-RH po dobu až 3 let.

- **Terapie recidiv**

Indikace: recidiva onemocnění
Postup: viz Terapie recidiv a viz Schéma hormonální manipulace

- **Metastatické onemocnění**

Indikace: metastatické onemocnění
Postup: viz Schéma hormonální manipulace
Může být kontinuální nebo intermitentní.

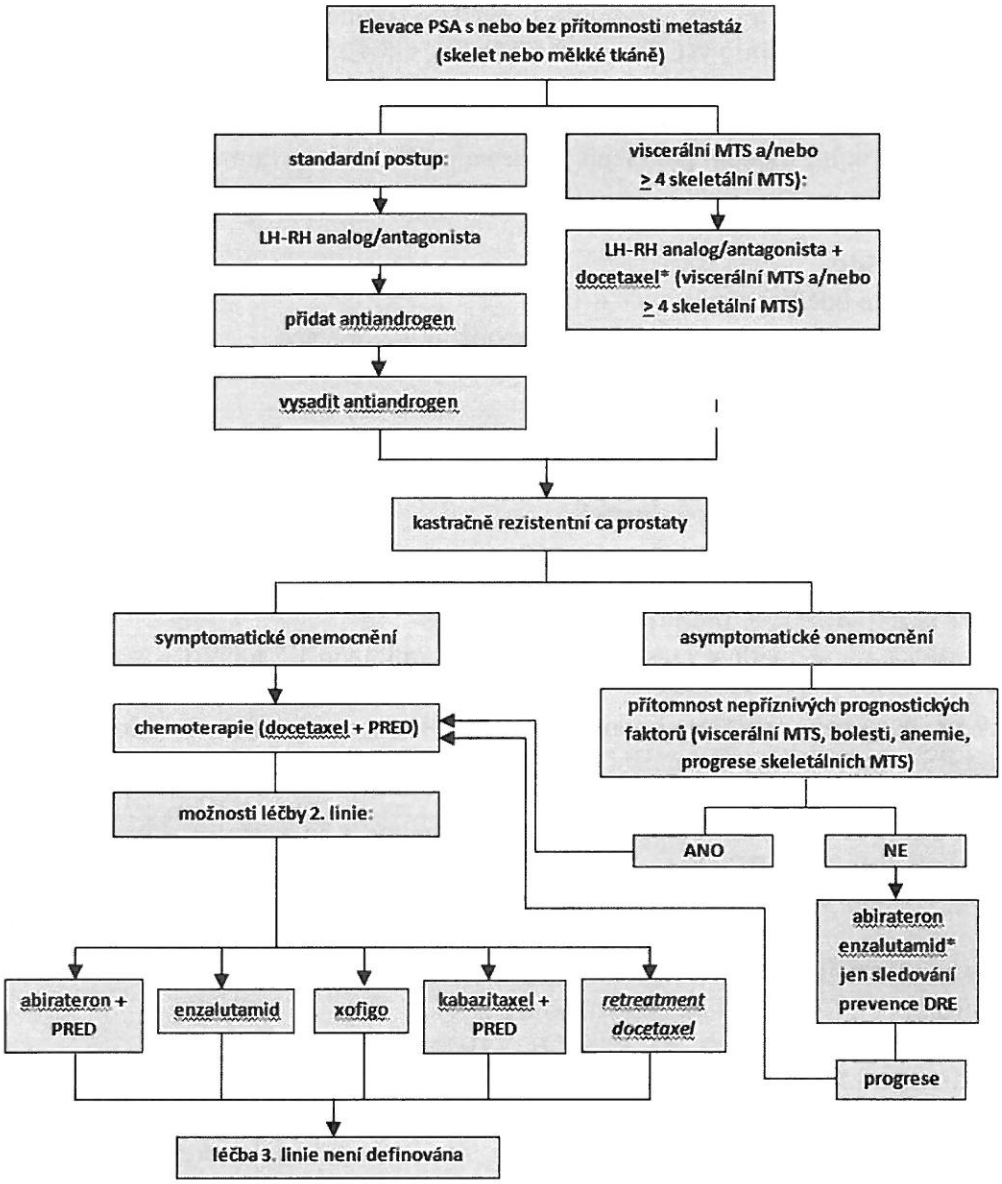
Kastračně rezistentní karcinom prostaty (CRPC):
Je definován kastrační hladinou testosteronu < 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l + 1 z následujících 2 kritérií:

- tři následné vzestupy hodnot PSA v odstupu minimálně 1 týdne, s výslednou hodnotou PSA 2x o 50% nad nejnižší dosaženou hladinou (nadir) a současně PSA > 2 ng/ml nebo

- 2 nebo více nových kostních lézí prokazatelných na kostním skenu nebo progrese lézí měkkých tkání dle RECIST. U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH analogy nebo chirurgickou kastrací.

Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRCP):
- zajištění ADT (LHRH analoga nebo OE),
- sledování u nemocných, kde PSA-DT > 10 měsíců,
- sekundární hormonální manipulace je možností u pacientů s PSA DT < 10 měsíců. Při sekundární hormonální manipulaci mohou být využity antiandrogeny u pacientů, kde byla iniciálně provedena chirurgická či farmakologická kastrace, ketokonazol, kortikoidy, estrogeny
- zařazení do klinických studií
- k časné detekci metastatického CRPC provést odběr PSA, při PSA > 2 ng/ml provést scinti skeletu. Je-li negativní, mělo by být opakováno, když PSA je > 5 ng/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících.

Schéma kontinuální hormonální manipulace:



Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC), "prechemo" indikace:

- ARTA (androgen-receptor targeted agens):
  - abirateron + prednison
  - enzalutamid*
- prevence SRE
- sledování

Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 0-1:

- chemoterapie docetaxel + prednison – léčba by měla být upřednostněna u pacientů s rychlou progresí onemocnění
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz)*

CHT je zvažována také u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů při přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů jako jsou viscerální metastázy, narůstající bolesti, anémie Hb <130 mg/l a progrese nálezu na kostním skenu.

Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 2-3:

- estramustin fosfát
- symptomatická a podpůrná léčba

Následná léčba pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:

- chemoterapie kabazitaxel + prednison
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (ECOG 0-2)
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2)
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz), ECOG 0-2

U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison. PSA flare-up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení. Rychlá progrese na úvodní hormonální terapii (< 12 měsíců) je spojena s horší prognózou a odpovědí na hormonální léčbu přípravků II. generace – abirateron acetát, enzalutamid - a může být užita k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem primární rezistence na tyto přípravky.

Následná léčba pro pacienty ECOG 0-1 předléčené abirateronem/enzalutamidem:

- docetaxel + prednison
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz)*
- switch ARTA* (abirateron ⇨ enzalutamid, nebo enzalutamid ⇨ abirateron)

Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu. Z výsledků prospektivních studií vyplývá, že abirateron acetát a enzalutamid mají být užity v léčbě po selhání chemoterapie s docetaxelem, za předpokladu že abirateron acetát, enzalutamid nebyly použity v léčbě před docetaxelem. Data z nověji publikovaných retrospektivních studií poukazují na možnost využití sekvenčního podávání* nových agens (ARTA, kabazitaxel) v léčbě mCRPC po docetaxelu. Žádná ze sekvencí neprokázala jednoznačnou superioritu. Z dostupných údajů se jeví, že nová léčiva v sekvenci vykazují kumulativní benefit pro celkové přežití a trojsekvence je výhodnější než dvojsekvence. Trojsekvence zahrnující kabazitaxel je z pohledu dosažení nejdelšího celkového přežití přínosnější, přičemž byl zaznamenán trend k prodloužení přežití při zařazení kabazitaxelu po docetaxelu (docetaxel ⇨ kabazitaxel ⇨ ARTA).

**) označené postupy dosud nemají úhradu!*

Intermitentní léčba karcinomu prostaty s LHRH analogem

Indikace: lokálně pokročilý a generalizovaný karcinom T3-4 NX M0-1 s cílem prodloužit hormonosenzitivní období léčby a s možností zachování sexuálního života.
Postup dle doporučení ČUS: zaznamená se vstupní hodnota testosteronu (má být > 5 nmol/l) a vstupní hodnota PSA. Po 3 měsících by měl být pokles PSA o 50%, testosteron < 2,0 nmol/l. Po 6 měsících by mělo být dosaženo poklesu PSA o 80% ze vstupní hodnoty nebo < 4 ng/ml a je zaznamenán PSA nadir. Následuje přerušení aplikace LHRH a následné sledování PSA a testosteronu v tříměsíčních intervalech.
Opětovné nasazení léčby LHRH: hladina PSA > 15-20 ng/ml, PSA vzestup o >50% nad nadir, klinicky progrese onemocnění. Další přerušení či nasazení léčby se řídí stejnými pravidly.

Chemoterapie

Používané režimy:
- docetaxel + prednison týdenní režim nebo 1xza 3 týdny
- kabazitaxel + prednison
- abirateron + prednison
- enzalutamid
- mitoxantron + prednison (suboptimální režim)
- cisplatina + etopozid (zvážit u malobuněčného ca prostaty)
- Radium-223

Preparáty kabazitaxel, abirateron, enzalutamid a Radium-223 může podávat KOC Nemocnice Jihlava na základě smlouvy se ZP.

Léčba kostních metastáz

Bisfosfonáty
(ibandronát, zoledronát, pamidronát, klodronát)
Indikace: karcinom prostaty metastazující do kostí symptomatický nebo asymptomatický, ale se známkami demineralizace skeletu (průkaz denzitometricky), hyperkalcémie.
Postup: formy parenterální a perorální jsou stejně účinné, podávání dlouhodobě.

Denosumab
Indikace: stejné jako bisfosfonáty. Volba závisí na komorbiditách pacienta a jeho celkovém výkonnostním stavu.

7. Dispenzarizace

Pravidelná a doživotní. Dispenzarizaci provádí urolog (pac. léčení operací, pac.léčení paliativní ADT) nebo onkolog (pac. léčení RT s kurativním záměrem). Individuálně lze místo dispenzarizace zvolit po vzájemné dohodě urologa a onkologa.

Termíny kontrol:
- 1. a 2. rok — každé 3 měsíce
- 3. - 5. rok — každých šest měsíců
- 6. rok a dále — 1 x ročně

Vyšetření při dispenzární prohlídce:

- anamnéza
- klinické vyšetření včetně vyšetření per rectum
- PSA
- UZ ledvin + postmikční reziduum (urolog)
- po radikální RT UZ ledvin 1x ročně po dobu 5 let
- vyhodnocování vedlejších účinků RT po dobu 2 let
- další vyšetření dle obtíží, klinického nálezu pacienta